

## ANTAGONIȘTII ALDOSTERONULUI – PERSPECTIVE NOI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE SEVERE

**Alexandru Cărașu**, dr.hab. în medicină, **Angela Bîtea**, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

Aplicarea în practică a inhibitorilor aldosteronului – este o abordare relativ nouă în terapia hipertensiunii arteriale (HTA). E cunoscut faptul că în cazul cardiopatiei ischemice (CPI) o majorare nesemnificativă a indicilor tensiunii arteriale (TA) reprezintă un factor complementar în riscul cardiovascular. Este documentată corelația directă între indicii majorați ai TA sistolice și mortalitate în CPI (cu cât TA sistolică este mai mare, cu atât mortalitatea din CPI este mai înaltă). Această regularitate este inerentă pentru toate țările și naționalitățile.

Controlul indicilor TA lasă de dorit atât în țara noastră, cât și peste hotare. La marea majoritate a pacienților cu HTA nu se ating indicii-țintă ai TA. De ce totuși e atât de complicat să controlezi TA, doar la dispoziția medicilor sunt suficiente grupe de preparate pentru atingerea scopului primordial – normalizarea valorilor TA.

Printre multitudinea factorilor ce influențează asupra nivelului TA, în special în cazul unei evoluții grave și multianuale a TA, riscul controlului prost al TA crește substanțial în cazul unui nivel scăzut al reninei în plasma sanguină, hiperaldosteronismului primar și secundar, la administrarea permanentă a terapiei antihipertensive care include și Inhibitorii Enzimei de Conversie a Angiotensinei II (IECAII).

Deși, grație unui șir de cauze, hiperaldosteronismul este rar diagnosticat la pacienții cu HTA ca o cauză probabilă a controlului prost al TA, în asemenea situații este binevenită indicarea blocaților alodosteronului, în particular a spironolactonului sau eplerenonului.

Incidența hiperaldosteronismului crește odată cu agravarea evoluției HTA. În afară de aceasta, prezența lui trebuie suspectată în cazul unei HTA rezistente în care terapia antihipertensivă standard cu aplicarea preparatelor din grupele de bază, nu are efectul scontat.

În studiul efectuat de L. Mosso și coaut. (2003) a fost demonstrat – incidența hiperdosteronismului la indici normali ai TA constituie 1,6%, pe când în HTA gr.I – 2%; gr.II – 8%; gr.III -13%. [1].

În alt studiu executat de D.A. Calhaun și coautori [2], s-a documentat faptul că în cazul unei HTA rezistente (neatingerea valorilor-țintă ale TA în pofida administrării a trei remedii de bază – IEC a AII, beta-adrenoblocante, diuretice) hiperaldosteronismul este detectat la 20% din pacienți.

**Aldosteronul – de la sinteză la efecte în organism.** Reglarea sintezei și secreției aldosteronului se realizează de către Angiotensina II. În acest proces participă hormonii natriuretici, sistemul nervos simpatic, nivelul potasiului seric, hormonul adrenocorticotrop și dopamina. Sinteza aldosteronului este un proces lent, totodată stoparea elevării concentrației de aldosteron este mai dificilă decât cea a reninei. Acest fapt poartă o conotație clinică importantă, deoarece în HTA e posibilă creșterea nivelului atât de renină, cât și de aldosteron.

Sinteza aldosteronului are loc primordial în zona corticală a suprarenalelor, dar și în cord, patul vascular, creier. Receptorii mineralocorticoizi sunt identificați în rinichi, intestine, glande salivare, creier, cord, vase. Aldosteronul activează receptorii mineralocorticoizi care se află în citoplasma celulelor-țintă. Acționând asupra părții distale a nefronului, induce retenție hidrosalină, excreție de potasiu, mărirea volumului sângelui circulant și, drept consecință, a nivelului TA.

În tratamentul bolilor cardiovasculare se recomandă dieta bogată în potasiu, care mărește secreția de aldosteron și concomitent scade activitatea reninei plasmatică. Foarte frecvent aceasta se întâmplă în cazul administrării de durată și nejustificate a diferitor suplimente biologic active (SBA) și a preparatelor de potasiu. Cum s-a punctat la sesiunea finală a Societății Europene de Cardiologie din 2009, repercusiunile dietetice asupra morbidității și mortalității au fost reprezentative numai în

cazul modificării nivelului de sodiu seric și reducerii consumului de alcool în prezența HTA. Chiar și la oamenii sănătoși creșterea potasiului cu doar 2 mekv/l mărește semnificativ nivelul aldosteronului în plasmă, fără a influența nivelul reninei și al hormonului adrenocorticotrop. Angiotensina II,  $\beta$ -endorfinele, serotonină, vasopresina și endotelina cresc nivelul aldosteronului, însă hormonul adrenocorticotrop și alți hormoni ai hipofizei, împreună cu ioni de calciu, stabilizează concentrația lui, pe când dopamina și peptidele natriuretice influențează negativ secreția de aldosteron.

Aldosteronul influențează direct asupra endoteliului patului coronarian de calibru mic și mediu, posedând acțiuni protrombogene și potențial aritmogene. Concomitent, reprezintă un factor major în inflamația locală vasculară și ulterior în fibroza perivasculară a miocardului, mărește producerea și micșorează dezintegrarea collagenului, mărin­d semnificativ rigiditatea lui. Aceasta a fost demonstrat în studiul lui T. Tsutamoto și R. Weber [3]. Un alt studiu experimental, dat publicității în 2002 de către R. Rocha și coautorii, a constatat administrarea de A II și  $\text{NaCl}$  la animale care au suportat adrenalectomie nu a produs schimbări vasculare. În același timp, suplimentarea Aldosteronului a indus inflamație și fibroză în peretele vascular. Totodată, la administrarea concomitentă a Eplerenonului afectarea vasculară diminuează [4, 5, 6, 7].

Efectele patologice ale aldosteronului:

- retenție hidrosalină, creșterea volumului sangvin circulant, elevarea TA;
- scade elasticitatea peretelui vascular;
- mărește disfuncția endotelială;
- mărește acțiunea presorie a A II;
- mărește concentrația de sodiu în celulele musculaturii netede a vaselor;
- induce hipertrofia celulară a musculaturii netede a vaselor și contribuie la dezvoltarea fibrozei în miocard, rinichi și patul vascular;
- stimulează inhibitorul tisular al activatorului plasminogenului – 1(PAI-1);
- activează TNF –  $\beta 1$ ;
- determină producerea formelor active de oxigen;
- mărește nivelul lipidelor;
- favorizează hipokaliemia, hipomagne­mia și dezvoltarea aritmiilor;
- generează dereglarea toleranței la glucoză și insulinorezistența.

**Locul Aldosteronului în dezvoltarea HTA.** Rolul aldosteronului în dezvoltarea HTA este demonstrat în multiple studii experimentale. Acest hormon induce pierderea de K și  $\text{Mg}$ , reține hidrosalină și crește sinteza catecolaminelor. În anul 1995 E.P. Gomez–Sanchez a demonstrat că în urma infuzării permanente a unei cantități mici de aldosteron în creierul șobolanului nu s-au produs efecte sistemice, însă s-a dezvoltat HTA [8, 9]. În studiul experimental, Ji. Largogh și Ji. Sealey au demonstrat dependența de doză în efectele catecolaminelor și aldosteronului în cazul măririi de durată a indicilor TA. La administrarea i/v a A II s-a documentat mărirea nivelului aldosteronului și sodiului plasmatic, ceea ce a condus la dezvoltarea HTA. Pentru menținerea indicilor majorați ai TA peste 5 zile era necesară o administrare a 1/5-1/10 de la doza inițială de A II. Prin administrarea de noradrenalină era necesară o mărire zilnică a dozei, deoarece noradrenalina inducea o natriureză paroxismală cu normalizarea ulterioară a indicilor TA. Putem concluda că HTA, provocată de creșterea aldosteronului duce la mărirea progresivă a TA care cedează greu corecției, atât din cauza mecanismelor reglatoare a TA, cât și în urma implicării medicamentoase. Efectul nefast al excesului de aldosteron se manifestă prin modificarea patului vascular, hipertrofia ventriculului stâng și hiperplazia bilaterală a suprarenalelor. Organul țintă primordial al aldosteronului sunt rinichii, organele-țintă alternative – creierul, patul vascular și cordul.

**Intervenții farmacologice asupra sintezei aldosteronului și receptorilor mineralocorticoizi (MCR).** Actualmente sunt accesibile preparate ce acționează asupra nivelului plasmatic al aldosteronului și asupra receptorilor MCR (Spironolacton), la fel există preparate medicamentoase care acționează concomitent asupra aldosteronului și receptorilor mineralocorticoizi (Eplerenon).

Deci, care grupe de preparate acționează asupra sistemului renin–angiotenzin–aldosteron? Înainte de toate sunt IEC, însă ei nu acționează asupra activării secundare a receptorilor mineralocorticoizi, în cazul concentrației crescute a aldosteronului în urma reținerii potasiului, ceea ce duce la apariția

fenomenului „de evadare”, care e greu de anihilat pe cale medicamentoasă. Sartanele sau antagoniștii receptorilor angiotensinici de tipul 1 induc o blocare mai eficientă a efectelor A II în comparație cu IEC. Ei pot fi aplicați în HTA, CPI, diabet zaharat, insuficiență renală. În urma studiului ONTARGET s-a dedus – sartanele nu se recomandă de combinat cu IEC în cazul CPI fără insuficiență cardiacă, patologie cerebrovasculară sau insuficiență renală.

O nouă grupă de preparate sunt inhibitorii direcți ai reninei. Mecanismul acțiunii lor constă în blocarea reninei, grație cărui fapt ei inhibă SRAA în punctul critic. Printre proprietățile pozitive ale acestei grupe de preparate trebuie menționat faptul posibilității combinării lor cu IEC și sartane. Spectrul reacțiilor adverse ale acestor preparate este similar cu cele al IEC, însă ele mai rar și într-o măsură mai mică contribuie la dezvoltarea hiperkaliemiei. Blocanții reninei au un efect antihipertensiv pozitiv, însă după 8 săptămâni de monoterapie nivelul reninei în plasmă crește contregulatoriu. Ca o grupă nouă de preparate ele necesită o studiere multilaterală a efectelor lor în cazul administrării de lungă durată.

Antagoniștii aldosteronului acționează blocând aldosteronul propriu-zis (Spironolacton) sau selectiv receptorii mineralocorticoizi plasmatici, împiedicând interacțiunea acestui hormon cu receptorii mineralocorticoizi (Eplerenon) în mod credibil, anihilând efectul tisular al aldosteronului. Sunt stabilite acțiunile caordio, vaso, și -nefroprotectoare ale Eplerenonului [10, 11]. Trebuie menționat că tripla combinație: IEC, sartane și Eplerenon la moment nu e recomandabilă.

În stadiul experimental de studiere se află o nouă clasă de preparate – blocanții aldosteron – sintetazei. Se presupune că ei vor bloca efectul tisular al aldosteronului și vor avea efect antihipertensiv. Datele experimentale arată efectele organoprotectoare (cardiovasculare) în urma acțiunii blocanților aldosteron – sintetazei. Posibil, ei vor putea fi combinați cu IEC și sartane.

**Eplerenonul în tratamentul pacienților cu HTA: prestații demonstrate.** Cum să alegi din numărul imens de pacienți cu HTA, pe acei care au nevoie de Eplerenon?

Preparatul este în special indicat celor la care s-a dezvoltat fenomenul „de evadare” în tratamentul cu IEC. Deși eplerenonul nu este un preparat de primă linie în terapia HTA, aplicarea lui este recomandată în cazul evoluției grave și rezistente a maladiei. S-a demonstrat că Eplerenonul este similar eficient atât în tratamentul reprezentanților rasei europene, cât și al celei negroide [12, 13].

Într-un șir de studii clinice s-a demonstrat că eplerenonul încetinește dezvoltarea și progresarea hipertofiei ventriculului stâng, în special în asociere cu IEC. În afară de aceasta, eplerenonul îmbunătățește funcția diastolică a ventriculului sânge, grație acțiunii antifibrotice marcate.

Studiul 4E, ale cărui rezultate au fost publicate în revista „Circulation” (anul 1999), s-a derulat pe parcursul a 9 luni. Au participat pacienți cu HTA și hipertrofie VS, documentată ecocardiografic. După o perioadă de 14 zile „wash-out” toți pacienții au fost divizați aleatoriu în trei grupe: eplerenon în doză de 200 mg/24 de ore (64 de pacienți); enalapril 40 mg/24 de ore (71 de pacienți) și o combinație între aceste preparate – eplerenon 200 mg/24 de ore + enalapril 10 mg/24 de ore (67 de pacienți). Punctele de reper în determinarea eficacității terapiei au fost: masa miocardului VS, dinamica TA sistolice și diastolice, dinamica funcției renale (albumina și creatinina în urină) și indicii inofensivității. În consecință, administrarea separată a eplerenonului și enalaprilului a condus la micșorarea valorilor TA sistolice și diastolice, însă combinarea între aceste preparate s-a dovedit a fi mai eficientă. La terapia cu eplerenon masa miocardului VS s-a micșorat cu 14,5 gr, cu enalapril – cu 19,7gr, în urma combinării lor efectul s-a potențat și a condus la micșorarea masei VS cu 27,2 gr.

Aceeași tendință s-a observat și în ceea ce privește indicii albuminei în urină: în urma administrării eplerenonului, el s-a micșorat cu 24,9 mg/mmol, a enalaprilului – cu 37,4 mg/mmol, în combinație – cu 52,6 mg/mmol. Concomitent, s-a constatat – terapia cu eplerenon provoacă mai rar hiperkaliemie: 4% versus 11% în grupa enalaprilului. În toate subgrupele au fost indentificate suspendări ale tratamentului din varii motive cu o frecvență comparabilă.

În studiul EPHEUS, au fost incluși 6642 de pacienți cu HTA și HVS severă, care au suportat IM. Lotul de bază administra β – blocante, IECAII, diuretice. Lotul II suplimentar Eplerenon. Rezultatele certifică – mortalitatea generală a pacienților care au beneficiat de terapie antihipertensivă standard a constituit 16,7%, persoanele care au administrat și eplerenon – 14,4% (p=0,008). Deci, utilizarea Eplerenonului a asigurat îmbunătățirea supraviețuirii acestei categorii de pacienți cu 15% [14, 15].

O bază amplă de dovezi la administrarea Eplerenonului până în anul 2009, constituită din 14 studii clinice randomizate, demonstrează eficacitatea și inofensivitatea acestui preparat în tratamentul HTA. În ele s-a comparat eplerenonul cu enalapril, hidroclortiazid, spironolacton, losartan, amlodipin și alte preparate. În aceste studii au participat 4908 pacienți, dintre care 3103 bolnavi cu HTA au administrat Eplerenon.

În studiul efectuat de H. Rrum și al. (2002), Eplerenonul se complimenta la terapia antihipertensivă cu IEC sau sartane. S-a demonstrat: combinația IEC sau sartane cu Eplerenon a avut o acțiune antihipertensivă credibil mai semnificativă versus placebo. Astfel, TA sistolică, în cazul administrării sartanelor cu placebo, s-a redus cu 9,2 mmHg; Eplerenon – cu 16 mm Hg. Analogic, și în cazul administrării IECAII: combinație cu placebo – reduce cu 7,5 mmHg, Eplerenon – 13,4 mm Hg. TA diastolică a avut o dinamică similară: sartane + placebo – a scăzut TA diastolică cu 9,3mm Hg, sartane + Eplerenon cu 12,7 mmHg; IECAII + placebo- cu 8,0 mm Hg, IECAII + Eplerenon – cu 9,9 mm Hg.

Astfel, aplicarea eplerenonului în calitate de preparat antihipertensiv reprezintă o strategie electivă, dar eficientă în cazul unei HTA rezistente, salinodependente și în cazul concentrației scăzute a reninei în plasma sanguină.

Deci, care va fi doza optimală a preparatului în asemenea cazuri?

Problema dozării Eplerenonului la bolnavi cu HTA de la 50 până la 200 mg/24 de ore a fost abordată într-un șir de studii clinice. S-a constatat – mărirea dozei nictemerale până la 200 mg/24 de ore nu are un efect antipertensiv adițional, doza optimală constituind 50-100 mg/24 de ore (50 mg de 2 ori pe zi).

W.B.White și coaut., în 2003, au studiat acțiunea antihipertensivă a Eplerenonului cu ajutorul monitorizării nictemerale a TA într-un studiu de 12 săptămâni în diapazonul dozelor nictemerale 25, 50, 100 și 200 mg/24 de ore. S-a documentat că doza de 200 mg nu asigură un efect antipertensiv suplimentar. Ceea ce ține de TA sistolică, cea mai eficientă doză s-a dovedit a fi 100 mg/24 de ore. TA s-a micșorat cu 10,4 mmHg versus 6,7mmHg la doza 50 mg/24 de ore și 5,7 mmHg la 25 mg/24 de ore. Aceeași regularitate s-a observat și în dinamica TA diastolice- Eplerenon în doza de 100 mg/24 de ore a micșorat TA diastolică cu 6,3 mmHg, 50 mg – cu 4,6 mmHg, 25mg – cu 3,7 mmHg.

Un șir de studii au confirmat efectul organoprotector al Eplerenonului în HTA. Preparatul a indus o regresie semnificativă a hipertrofiei VS, în special fiind asociat cu IECAII (B.Pett et al.). Regresia medie a masei miocardului VS a constituit: Eplerenon – 14,5gr., Enalapril – 19,7gr., Enalapril + Eplerenon – 27,2gr. [16].

Efect benefic nefroprotector a fost menționat și la pacienții cu HTA și diabet zaharat tipII (M. Epstein și coaut.) [17]. Terapia cu eplerenon în doza de 200 mg/24 de ore a avut drept consecință reducerea proteinuriei cu 62% versus 45% Enalapril în doză maximă de 40 mg/24 de ore. În același timp, combinația Enalapril 10 mg/24 de ore și Eplerenon 200mg/24 de ore a micșorat proteinuria cu 74%.

Luând în considerare importanța fenomenului „de evadare” în cazul terapiei de bază a HTA, a fost studiat și riscul tahifilaxiei, care se dezvoltă destul de frecvent în cazul tratamentului cu preparate antihipertensive.

E. Burgess și coaut., în urma unui studiu de lungă durată a dezvoltării tahifilaxiei la administrarea eplerenonului în HTA, au demonstrat că, pe parcursul întregui studiu, nu are loc scăderea efectului antihipertensiv al Eplerenonului. Doza de 50 mg/24 de ore a Eplerenonului are un efect antihipertensiv semnificativ și stabil, reduce TA sistolică după 16 luni cu 15,9 mm Hg, diastolică cu 10,6 mm Hg. În cazul administrării a 100 mg/24 de ore – 18,1 mm Hg și 12,2 mm Hg respectiv [18].

În toate studiile a fost menționată tolerabilitatea bună a eplerenonului. În tabelul 1 e prezentată incidența dezvoltării reacțiilor adverse în cazul administrării eplerenonului într-un diapazon larg al dozelor.

*Tabelul 1*

<b>Incidența dezvoltării reacțiilor adverse în cazul administrării Insprei</b>	
<b>Reacții adverse</b>	<b>%</b>
Hipercolesterolemie	1%
Hipertrigliceridemie	1%

Diaree	2%
Dureri abdominale	1%
Albuminurie	1%
Tuse	2%
Vertije	3%
Fatigabilitate	2%
Simptomatică pseudogripală	2%
Hormonii sexuali	%
Ginecomastie	0,5%
Hemoragii uterine patologice	0,6%
Hiperkaliemie	%
50 mg.	0%
100 mg.	1%

Incidența dezvoltării ginecomastiei în cazul administrării Eplerenonului e comparabilă cu placebo. Cazuri de hiperkaliemie în cazul administrării eplerenonului în doză de 50 mg/24 de ore nu s-au identificat, la 100mg/24 de ore constituie 1%.

Concomitent, eplerenonul posedă un șir de proprietăți organoprotectoare complementare importante în prezența HTA: reduce riscul AVC (R.Rocha și coaut., 2001), micșorează fibroza glomerulară (C.T. Stick și coaut., 2005).

**Eplerenon și Spironolacton: pro și contra.** Problema înlocuirii eplerenonului cu spironolactonul trebuie luată în considerare separat. Se cunoaște că spironolactonul, de sine stătător, și în combinație cu IEC, normalizează disfuncția endotelială. Concomitent, spironolactonul se ia în considerare, ca și eplerenonul, practic în toate recomandările internaționale pentru HTA și insuficiență cardiacă. Incidența celei mai frecvente reacții adverse, atât a spironolactonului, cât și a eplerenonului – hiperkaliemia, este similară. În afară de aceasta, spironolactonul influențează pozitiv asupra nivelului magneziului. Deci, cu ce este mai bun eplerenonul?

În primul rând, a fost demonstrat efectul tumorogen al spironolactonului în experimente pe animale. În al doilea rând, în urma comparării efectelor spironolactonului și eplerenonului, s-a demonstrat că: efectele genomice tardive ale aldosteronului pot fi blocate numai de eplerenon, pe când cele rapide negenomice atât de spironolacton, cât și de eplerenon. Compararea proprietăților farmacodinamice ale eplerenonului și spironolactonului sunt prezentate în tabelul 2.

*Tabelul 2*

<b>Compararea proprietăților farmacodinamice ale eplerenonului și spironolactonului</b>		
	<b>Eplerenon</b>	<b>Spironolacton</b>
Selectivitatea	++	-
Metaboliți activi	-	2
T $\frac{1}{2}$ (oră)	4-6	>12
Conjugarea cu proteine	+	+++
Substanță activă /Promedicament	Substanță activă, acțiunea debutează instantaneu	Promedicament, 8 ore până la începerea acțiunii
Profilul blocării receptorilor aldosteronici	De lungă durată	Cu ondulări semnificative

În comparație cu spironolactonul, eplerenonul este un preparat cu o selectivitate mai înaltă care nu are în componența sa metaboliți activi, posedă o perioadă mai scurtă de înjumătățire și parțial se leagă cu proteine. Eplerenonul este o substanță activă, grație cărui fapt acțiunea ei debutează instantaneu, iar acțiunea spironolactonului începe după 8 ore de la administrare.

*Tabelul 3*

<b>Reacțiile adverse eplerenon vs spironolacton</b>		
	<b>Eplerenon 100-300 mg., n = 70</b>	<b>Spironolacton 75-225 mg., n = 71</b>
Ginecomastie, %	4,5	21,2
Impotență, %	0	6
Dereglarea ciclului menstrual, %	0	10,5



Comparând eplerenonul și spironalactonul în hiperaldosteronismul primar s-a observat că, nivelul K după 12 săptămâni, în cazul terapiei cu spironalacton, a constituit în medie  $0,48 \pm 0,05$  mmol/l, iar cu eplerenon  $0,73 \pm 0,08$  mmol/l ( $p > 0,001$ ). Nivelul creatininei în plasmă la administrarea spironolactonului se mărea în medie cu  $4,3 \pm 1,1$  mmol/l, a eplerenonului cu  $13,4 \pm 1,8$  mmol/l ( $p < 0,001$ ).

Merită atenție și faptul că spironilactonul, în comparație cu eplerenonul interacționează cu digoxina. Respectiv, se deosebesc și recomandările pentru administrarea spironalactonului și eplerenonului. Astfel, eplerenonul se recomandă în tratamentul HTA în calitate de monoterapie sau în combinație cu alte preparate antihipertensive, întru ameliorarea prognozei cardiovasculare la pacienții cu disfuncție sistolică a VS (fracția de ejeție mai mică de 40%), pacienților care au suportat IM. Spironalactonul se indică în hiperaldosteronismul primar, edeme periferice cauzate de insuficiență cardiacă, ciroză, sindrom nefrotic, HTA esențială și hipokaliemie.

Conform rezultatelor studiilor clinice, doza de inițiere recomandată a Eplerenonului în HTA constituie 50 mg/24 de ore, în cazul controlului insuficient doza se dublează – 0 mg, 2 ori/zi. Preparatul este contraindicat în cazul: hiperkaliemiei, vitezei de filtrare glomerulare  $< 50$  ml/min și în cazul administrării diureticelor economizatoare de potasiu.

### Referințe bibliografice

1. Mosso L. Carvajal C. Gonzalez A. et al., *Primary Aldosteronism and Hypertensive Disease*. Hipertension, March 24, 2003; 55(3): 1126-1132.
2. Calhaun D.A. Jones D. Textor S. et al., *Resistant Hypertension: Diagnosis, Evolution, and Treatment: A Scientific Statement From the AHAPEC of the Council for HBP Reseach*. Circulation, June 24, 2008, 117 (25): e510-e526.
3. Tsutamoto T. Weber R. et al., *Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure*. American College of Cardiology Foundation, 2000; 36: 838-844.
4. Rocha R, Chander P, Zuckerman A, et al. Role of mineralocorticoids in renal injury in stroke-prone hypertensive rats. Hypertension 1998; 32: 598.
5. Blasi ER, Rocha R, et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. Kidney Int 2003; 63: 1791-800.
6. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder JW. *Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis*. J Clin Invest. 1994; 92: 2578–2583.
7. Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, et al. *Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats*. Hypertens. 1995; 26: 971–978.
8. Gomez-Sanchez E.P. Plonczynski M. *Aldosterone synthesis in the brain Contributes to Dahl salt-sensitive rat hypertension*. Exp. Physiol., Jan 2010; 95(1). 120-30. Epub 2009 oct. 16.
9. Gomez-Sanchez E.P. Gomez-Sanchez C.M. Plonczynski M. *ICV infusion of corticosterone antagonizes ICV-aldosterone hypertension*. Am J. Physiol. Endocrinol. Metab. 258: E649. E 653, 1990.
10. Morita T. *Eplerenon, new mineral corticoid receptor antagonist, exerts its cytoprotective effects against cardiovascular disease*. Endocrinology and Diabetology, 2005, vol. 21; NUMB 3,p. 299-304.
11. McMachon E. *Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist*. Curr Opin Pharmacol 2001; 1: 190-96.
12. Burla AK, Neves MF, Oigman W, et al. *Eplerenone offsets cardiac and aortic adverse remodeling in spontaneously hypertensive rats*. Int J Cardiol 2007; 114(1): 64-70.
13. Weinberger MH, White WB, Ruilope L-M, et al. *Effects of Eplerenone Versus Losartan in Patients With Low-Renin Hypertension*. Am Heart J 2005; 150(3): 423-33.
14. B.Pitt et al. *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. N Engl Med J 2003; 348: 1309-1321.
15. Epstein M, Buckalew V, et al. *Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenon/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria*. Am J Hypertens. 2002; 15: 24A.
16. Burgess E, Lacourciere Y, Puopolo A et al. *The selective aldosterone blocker eplerenone is safe and efficacious for the long-term treatment of mild-to-moderate hypertension*. Am J Hypertens. 2002; 15: 57A.

### Rezumat

A fost elucidată posibilitatea unei noi oportunități a terapiei combinate în formele evolutive grave ale hipertensiunii arteriale. Experiența clinică mondială în aplicarea preparatului Eplerenon, ca și rezultatele multor studii clinice, evidențiază un loc aparte al acestui preparat în tratamentul hipertensiunii arteriale. Oricum, până în prezent, antagoniștii aldosteronului nu sunt evidențiați într-o grupă separată de remedii (cu

excepția hiperaldosteronismului primar) recomandate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Acest lucru va fi efectuat, probabil, în viitorul apropiat.

### Summary

The possibility of a new opportunity of combined therapy in progressive and severe forms of hypertension was elucidated. Worldwide clinical experience in application of drug Eplerenon, as the results of several clinical trials - shows the special place of this drug in the treatment of hypertension. Anyway, the aldosterone antagonists are not revealed in a separated group of remedies (exception: primary hiperaldosteronism) recommended for hypertension treatment. This will be achieved in the nearest future.

### Резюме

Были проанализированы новые подходы к комбинированной терапии тяжелых форм артериальной гипертензии. Мировой опыт в использовании нового антагониста альдостерона Эплеренон и результаты многих клинических исследований отделили отдельное место этому препарату. Как бы то ни было, до сих пор антагонисты альдостерона не выделены (за исключением симптоматической формы артериальной гипертензии – первичного альдостеронизма) в отдельную группу для лечения тяжелой гипертензии. Это, скорее всего, будет сделано в ближайшем будущем.

## FACTORII DE RISC ȘI IMPACTUL CLINICO-METABOLIC LA COPIII HIPERTENSIVI OBEZI ȘI SUPRAPONDERALI

**Nelea Mătrăgună**, dr. în medicină, **Svetlana Cojocari**, cerc. șt.,  
**Lilia Bichir-Thoreac**, cerc. șt., **Luminița Suveică**, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

Hipertensiunea arterială (HTA) constituie o problemă de sănătate publică pe plan mondial atât prin gradul de morbiditate și mortalitate înalt, cât și prin consecințele pe care le implică o boală cronică, cu o evoluție îndelungată, uneori rapid și precoce invalidizantă.

În dezvoltarea hipertensiunii arteriale sunt implicați numeroși factori de risc, inclusiv: obezitatea, stresul, consumul de alcool, hipodinamia, fumatul, aportul alimentar crescut de sare, diabetul zaharat, dislipidemiile, istoricul familial de boli cardiovasculare cu decese la vârste tinere.

Prevalența obezității la copii și adolescenți este în continuă creștere, fiind raportată de OMS ca stare epidemică la nivel mondial. Totodată, escaladarea obezității contribuie la majorarea prevalenței unor boli pentru care obezitatea reprezintă factor de risc: hipertensiune arterială, ateroscleroză, diabet zaharat tip II etc. Corelația între obezitate, dereglarea metabolismului lipidic, glucidic, hiperrinsulinemiei și supravaloare tensionale, a căpătat denumirea de sindrom metabolic, care poate să se contureze încă din perioada copilăriei și adolescenței. Manifestările precoce ale acestui sindrom la copii sunt obezitatea, dislipidemia și majorarea tensiunii arteriale.

Impactul dezvoltării hipertensiunii arteriale și obezității la copii, denotă o rată înaltă de morbiditate și mortalitate la contingentul tânăr al populației, ceea ce argumentează necesitatea măsurilor direcționate pentru profilaxia precoce a maladiilor cardiovasculare.

Scopul studiului nostru a fost cuantificarea factorilor de risc și analiza simptomatologiei clinice în corelație cu modificările metabolice prezente la copiii hipertensivi, obezi și supraponderali.

**Materiale și metode.** Studiul a inclus 60 de copii cu vârsta medie 12,76 ani, divizați în 2 loturi de studiu: lotul I – 27 de copii supraponderali, obezi și hipertensivi: 12 fete; 15 băieți;

lotul II – 33 de copii supraponderali, obezi și normotensivi: 13 fete; 20 de băieți;

În studiu nu s-au inclus formele secundare de hipertensiune arterială și obezitate.

Diagnosticul a fost confirmat în baza acuzelor, datelor anamnestice, examenului obiectiv, explorărilor paraclinice, cu accent la lipidogramă (colesterol cu fracțiile HDL, LDL, trigliceride), glicemia *a jeun* și testul toleranței la glucoză.

Hipertensiunea arterială s-a determinat prin metoda percentilică ( $TA \geq$  percentila 95) în dependență de vârstă, sex și talie [Diagnosis, evaluation and treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, revised May, 2005].